

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/04487 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation?: C07K 14/00

(72) Erfinder; und

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07973

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FORSSMANN,  
Wolf-Georg [DE/DE]; Blücherstrasse 5, 30175 Hannover (DE). CONEJO-GARCIA, Jose-Ramon [ES/DE];  
Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE). ADERMANN, Knut [DE/DE]; Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625  
Hannover (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. Juli 2001 (11.07.2001)

(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22  
41, 50462 Köln (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,

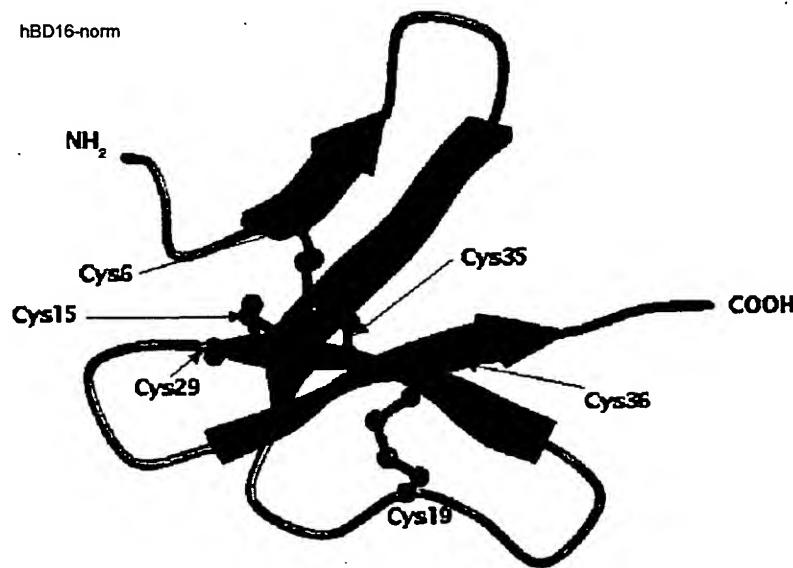
(30) Angaben zur Priorität:  
100 33 505.5 11. Juli 2000 (11.07.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): IPF PHARMACEUTICALS GMBH [DE/DE];  
Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AND USING NOVEL HUMAN DEFENSINS AS BIOLOGICALLY ACTIVE PROTEINS FOR TREATING INFECTIONS AND OTHER ILLNESSES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR GEWINNUNG UND ANWENDUNG NEUER HUMANER DEFENSINE ALS BIOLOGISCH AKTIVE EIWEISSTOFFE ZUR BEHANDLUNG VON INFektIONEN UND ANDEREN ERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to novel peptides taken from human blood, hBD-5 (human beta-defensin 5), hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 and hBD-32 and the derivatives thereof, the structure of the same having been elucidated so that they can be used therapeutically, diagnostically and commercially as medicaments. Said peptides can be produced by means of biotechnological, recombinant methods and chemical synthesis, and can be proteolytically derived from corresponding precursor proteins.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 02/04487 A2

BEST AVAILABLE COPY



SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

---

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft die neuen Peptide aus menschlichem Blut, hBD-5 (humanes beta-Defensin-5), hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32 und ihre Derivate, die zum Zwecke der therapeutischen, diagnostischen und gewerblichen Verwendung als Arzneimittel in ihrer Struktur aufgeklärt wurde. Die Peptide können mittels biotechnologischer, rekombinanter Verfahren, chemischer Synthese sowie aus korrespondierenden Vorläuferproteinen proteolytisch hergestellt werden.

Verfahren zur Gewinnung und Anwendung neuer humaner Defensine als  
biologisch aktive Eiweisstoffe zur Behandlung von Infektionen und anderen  
Erkrankungen

5 Die Erfindung betrifft Peptide vom human Defensintyp, ein Verfahren zur  
Gewinnung von dieser Peptide in reiner oder partiell aufgereinigter Form aus  
menschlichen und tierischen Körperflüssigkeiten, die die Fähigkeit besitzen,  
die bakterielle Invasion bei Entzündungserkrankungen zu verhindern,  
Nukleinsäuren, die für diese Peptide kodieren, Arzneimittel enthaltend diese  
10 Peptide, sowie Verwendungen dieser Peptide zur Behandlung verschiedener  
Erkrankungen.

Diese Peptide lassen sich insbesondere aus Haemofiltrat oder Haemodialysat  
aus menschlichem und tierischem Blut gewinnen. Diese Stoffe sind als humane  
15 Defensine klassifiziert und können zum Zwecke (1) der medizinischen und  
gewerblichen Verwendung als Medikament und (2) der Analyse von  
Erkrankungen benutzt werden.

Die Stoffe mit den Kurzbezeichnungen hBD-5 (humanes beta-Defensin-5),  
20 hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15,  
hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-  
25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32, wurden  
erstmals aus dem Haemofiltrat Nierenkranke nach Ultrafiltration am  
Haemodialyseapparat gewonnen und über einen antibakteriellen Hemmtest  
25 funktionell charakterisiert. Zur Darstellung der Defensinpeptide wurde ein  
patentiertes Verfahren (Forssmann, 1988; DE 3633707 C1) verfeinert, welches  
zuvor für Gewinnung von Eiweißstoffen aus Haemofiltrat erfunden wurde. Aus  
den mit diesem Verfahren gewonnenen Molekülen mit einem Molekulargewicht  
unter 20 kDalton, die bei veno-venöser oder arterio-venöser Shuntverbindung  
30 abfiltriert werden, können die Peptidfraktionen enthaltend die humanen  
Defensinpeptide durch einen Funktionstest erkannt werden. Das bisher  
bekannte Verfahren wurde benutzt, um die Rohpeptidextrakte zu gewinnen,

- 2 -

mit denen bei der Anwendung des LEHRERschen Radialdiffusionstest ein starker Effekt festgestellt wurde, indem das Wachstum von Bakterien in Kultur unter dem Einfluss dieser Substanz stark gehemmt wird.

5 Es wurde weiter festgestellt, dass bei weiteren Reinigungsverfahren diese biologischen Aktivitäten konzentriert werden konnten, bis schließlich verschiedene einheitliche Eiweißstoffe identifiziert und in ihrer Struktur aufgeklärt wurden. Vorteilhafterweise können diese Stoffe aus dem bisher als wertlos betrachteten Haemofiltrat aufgereinigt werden, um als wirtschaftlich 10 verwertbare Substanzen benutzt zu werden. Die erfindungsgemäßen Peptide lassen sich durch chemische Synthese und durch gentechnologische Produktion gewinnen, sie lassen sich einsetzen u.a. als pathognomonisches Diagnosemerkmal für die Analyse von entzündlichen Erkrankungen des Magen-Darm-, Respirations- und Urogenitaltraktes sowie anderer Epithelorgane.

15

Die vorliegende Erfindung betrifft Peptide mit der Aminosäuresequenz  
 $Z_N-C-X_m-X_1-X-C-X_2-X_n-C-X-X-X-X_3-X_o-C-X_p-C-C-Z_c$

wobei  $Z_N$  ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren ,  
20  $Z_c$  ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,

X = eine beliebige Aminosäure

$X_m$  = 3-6 beliebige Aminosäuren

$X_n$  = 2-3 Aminosäuren

$X_o$  = 5-9 Aminosäuren

25  $X_p$  = 4-6 Aminosäuren

$X_1$  = G, A oder P

$X_2$  = R, K, W, Q oder A ist

$X_3$  = E oder H ist.

Insbesondere bevorzugt werden Peptide mit den folgenden Sequenzen:

- 3 -

(a) hBD-5

Z<sub>N2</sub>-CRVRGGRCAVLSCPKEEQIGKCSTRGRKCC-Z<sub>C2</sub>

(b) hBD-6

5 Z<sub>N3</sub>-CGYGTARCRKKCRSQEYRIGRCPTYACC-Z<sub>C3</sub>

(c) hBD-7

Z<sub>N4</sub>-CRRSEGFCQEYCNYMETQVGYCSKKDACC-Z<sub>C4</sub>

10 (d) hBD-8

Z<sub>N5</sub>-CKLGRGKCRKECLENEKPDGNCRNFLCC-Z<sub>C5</sub>

(e) hBD-10

15 Z<sub>N7</sub>-CHMQQGICRLFFCHSGEKKRGICSDPWNRCC-Z<sub>C7</sub>

(f) hBD-11

Z<sub>N8</sub>-CERPNGSCRDFCLETEIHVGRCNLNSRPCC-Z<sub>C8</sub>

20 (g) hBD-12

Z<sub>N9</sub>-CNKLKGTCNNCGKNEELIALCQKSLKCC-Z<sub>C9</sub>

(h) hBD-13

Z<sub>N10</sub>-CLNLSGVCRDVCKVVEDQIGACRRRMKCC-Z<sub>C10</sub>

25 (i) hBD-14

Z<sub>N11</sub>-CWGKSGRCRTTCKESEVYYILCKTEAKCC-Z<sub>C11</sub>

(j) hBD-15

Z<sub>N12</sub>-CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC-Z<sub>C12</sub>

30

(k) hBD-16

Z<sub>N13</sub>-CWNNYVQGHCRKICRVNEVPEALCENGRYCC-Z<sub>C13</sub>

- 4 -

(l) hBD-17

$Z_{N14}$ -CWNLYGKCRYRCSKKERVYVYCINNKMC $-Z_{C14}$

5 (m)hBD-18

$Z_{N15}$ -CWNRSGHCRKQCKDGEAVKDTCKNLRACC- $Z_{C15}$

(n)hBD-19

$Z_{N16}$ -CLMGLGRCRDHCVDEKEIQKCKMKKCC- $Z_{C16}$

10

(o)hBD-20

$Z_{N17}$ -CWMDGHCRLLCKDGEDSIIRCRNRKRCC- $Z_{C17}$

(p) $Z_N$  $Z_C$ hBD-22

$Z_{N19}$ -CMGNNSGICRASCKNEQPYLYCRNCQSCC- $Z_{C19}$

15

(q)hBD-23

$Z_{N20}$ -CWKGQQGACQTYCTRQETYMHLCPDASLCC- $Z_{C20}$

(r) hBD-24

20  $Z_{N21}$ -CELYQGMCRNACREYEIQYLTCPNDQKCC- $Z_{C21}$

(s) hBD-25

$Z_{N22}$ -CWIKGHCRKNCKPGEQVKPCKNGDYCC- $Z_{C22}$

(t) hBD-26

25  $Z_{N23}$ -CYYGTGRCRKSCKEIERKKEKCGEKHICC- $Z_{C23}$

(u)hBD-27

$Z_{N24}$ -CLGLPKCWNYRCEPLHAYAFYCLLPTSCC- $Z_{C24}$

30 (v)hBD-28

$Z_{N25}$ -CVSNTPGYCRTCCHWGETALFMCNASRKCC- $Z_{C25}$

- 5 -

(w) hBD-29

$Z_{N26}$ -CWKNNVGHCRRLCLDTERYILLCRNKLSCC- $Z_{C26}$

(x) hBD-30

5  $Z_{N27}$ -CFNKVTGYCRKKCKVGERYEIGCLSGKLCC- $Z_{C27}$

(y) hBD-31

$Z_{N28}$ -CLNDVGICKKKCKPEEMHVNGWAMCGKQRDCC- $Z_{C28}$

10 (z) hBD-32

$Z_{N29}$ -CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC- $Z_{C29}$

wobei

15

$Z_{N2}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IINTLQKYY und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

20  $Z_{C2}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RRKK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

$Z_{N3}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFELDRI und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

25  $Z_{C3}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LRKWDESLLNRTKP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

30  $Z_{N4}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKVVD und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

$Z_{C4}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LH, bedeutet,

- 6 -

Z<sub>N5</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFAVCES und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C5</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,  
5 insbesondere den Peptidrest RQRI und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>N7</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest NTI und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

10 Z<sub>C7</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VSNTDEEGKEKPEMD und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>N8</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GKFKEI und seine N-terminal verkürzten  
15 Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C8</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LPLGHQPRIEST und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>N9</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,  
20 insbesondere den Peptidrest NAFFDEK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C9</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RTIQP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

25 Z<sub>N10</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest DLGPVEGH und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C10</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,  
insbesondere den Peptidrest RTWWIL und seine C-terminal verkürzten  
30 Fragmente, bedeutet,

- 7 -

Z<sub>N11</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EVMK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

5 Z<sub>C11</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VDPKYVPVKPKL und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>N12</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RIET und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

10 Z<sub>C12</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKPKDQPHLPQHIKN und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>N13</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest TEQLKK und seine N-terminal verkürzten 15 Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C13</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LNIKELEA und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>N14</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, 20 insbesondere den Peptidrest TPGGTQR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C14</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VKPKYQPKERWWPF und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

25 Z<sub>N15</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest PAYSGEKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C15</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, 30 insbesondere den Peptidrest IPSNEDHRRV und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>N16</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FIGLRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

5 Z<sub>C16</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VGPKVVKLIK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>N17</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VE, bedeutet,

10 Z<sub>C17</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPSR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>N19</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest HILR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

15 Z<sub>C19</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LQSYMR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>N20</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFKR und seine N-terminal verkürzten 20 Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C20</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LSYALK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>N21</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, 25 insbesondere den Peptidrest PWNP und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C21</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKLSVK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

30 Z<sub>N22</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QKS und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

- 9 -

Z<sub>C22</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IPSNTDS und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

5 Z<sub>N23</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GWIRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C23</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPKEKDK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

10 Z<sub>N24</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QSS und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C24</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LE, bedeutet,

15 Z<sub>N25</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GSK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C25</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISYSFLPK, bedeutet,

20 Z<sub>N26</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FEPQK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C26</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISIISHEY, bedeutet,

25 Z<sub>N27</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C27</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ANDEEEK, bedeutet,

30 Z<sub>N28</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest WYVKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

- 10 -

$Z_{C28}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPADR, bedeutet,

$Z_{N29}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IET und seine N-terminal verkürzten Fragmente,

5 bedeutet,

$Z_{C29}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LK, bedeutet,

und die zyklischen, amidierten, acetylierten, sulfatierten, phosphorylierten, glycosylierten, und oxydierten Derivate sowie Peptidfragmente, die aus den

10 oben beschriebenen Aminosäuresequenzen abgeleitet werden.

Für die oben beschriebenen neuen Defensinpeptide wurden folgende kodierende Nukleinsäuresequenzen (cDNAs) gefunden, die auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind:

15

(a) hBD-5

ATGAGGATCCATTATCTTCTGTTGCTTGCTCTTCCTGTTTTGGTGCCTGTTCC  
AGGTCATGGAGGAATCATAAACACATTACAGAAATATTATTGCAGAGTCAGAGGC  
GGCCGGTGTGCTGTGCTCAGCTGCCTTCAAAGGAGGAACAGATCGGCAAGTGC  
20 TCGACGCGTGGCGAAAATGCTGCCGAAGAAAGAAA

(b) hBD-6

CGAATTGAAATTGGACAGAACATATGTGGTTATGGGACTGCCGTTGCCGGAAGAA  
ATGTCGCAGCCAAGAACATACAGAACATTGGAAGATGTCCCACACCTATGCATGCTGT  
25 TTGAGAAAATGGATGAGAGCTTACTGAATCGTACAAAACCC

(c) hBD-7

ATTTAAAAGTTGTTGACTGCAGGAGAACGTGAAGGGCTTCTGCCAAGAACACTGTAA  
TTATATGGAAACACAAGTAGGCTACTGCTCTAAAAAGAAAGACGCCTGCTGTTTA  
30 CATTAAAACGTATGTTGC

(d) hBD-8

- 11 -

TTTGTGCTGTGAGTCGTGCAAGCTGGCGGGAAAATGCAGGAAGGAGTGC  
TTGGAGAATGAGAAGCCGATGGAAATTGCAGGCTGAACCTTCTGCTGCAGA  
CAGAGGATC

5 (e) hBD-10

AAATACCATCTGCCGTATGCAGCAAGGGATCTGCAGACTTTTCTGCCATTCT  
GGTAGAGAAAAAGCGTGACATTGCTCTGATCCCTGGAATAGGTGTTGCGTATCAA  
ATACAGATGAAGAAGGAAAAGAGAAACCAGAGATGGATGGCAGATCTGGATCT  
AAAATATAAGCTCCC

10

(f) hBD-11

AGGGGAGCAGGGCTACTCACCTCCAGCCTTGTCACTCCAGGGCAAATTCAAGG  
AGATCTGTGAACGTCCAATGGCTCCTGCGGACTTTGCCTCGAAACAGAAAT  
CCATGTTGGGAGATGTTAAATAGCCGACCTGCTGCCTGCCTGGGCATCA  
15 ACCAAGAATTGAGAGCACTACACCCAAAAAGGAC

(g) hBD-12

CTCAAGACCCACCCAGTCATGAGGACTTCCCTTCTCTGCCGTGCTCTCT  
TTCTGACCCAGCCAAGAACATGCATTGATGAGAAATGCAACAAACTAAAGG  
20 GACATGCAAGAACAAATTGCGGGAAAATGAAGAACCTATTGCTCTGCCAGAA  
GTCTCTGAAATGCTGCGGACCATCCAGCCATGTGGAGCATTAGAT

(h) hBD-13

GTGATTTGGGTCTGTGGAAGGTCAATTGTCTCAATTGTCTGGTGTGAGAAG  
25 AGATGTCTGCAAAGTAGTAGAACATCAAATTGGTGCCTGCCGAAGAAGGATGAA  
GTGTTGTAGAACATGGTGGATTAAATGCCAACACCAACTTATCATGTCA  
GATTATCAAGAACCCCTAAACATAAGTTGAAA

(i) hBD-14

30 GAAGTCATGAAATGTTGGGGCAAGTCAGGCAGGTGCAGAACACATGTAAAGAA  
AGTGAAGTATACTATATTATGCAAAACTGAGGCTAAGTGCTGTGGATCCCA  
AGTATGTACCTGTAAAACCAAAATTAACAGACACAAATACAAGCCTGGAATCAAC

- 12 -

TTCTGCAGTCTGACACCTCTCTTCCAACCTTGAGTCTAACATCATGGGATCCTG  
CAGTTCTAT

(j) hBD-15

5 GCAGGGATTGAAACATGTTGGAATTTCTGGCTCCTGCCGTACGAATGCCTGA  
AGAATGAAAGGGTCTATGTTCTCGGTGAGTGGTAAACTGTGCTGTTGAAGCC  
CAAGGACCAGCCACATTACACAGCATATAAAGAAT

(k) hBD-16

10 TGAGGAAGGTAGCATAGTGTGCAGTTCACTGGACCAAAAGCTTGGCTGCACCT  
CTTCTGGAAAGCTGGCCATGGGGTCTTCATGATCATTGCAATTCTGCTGTTCCAG  
AAACCCACAGTAACCGAACAACTTAAGAAGTGCTGGAATAACTATGTACAAGGAC  
ATTGCAGGAAAATCTGCAGAGTAAATGAAGTGCTGAGGCACATGTGAAAATG  
GGAGATACTGTTGCCTCAATATCAAGGAACTGGAAGCATGTAAAAAAATTACAAA  
15 GCCACCTCGTCAAAGCCAGCAACACTGCACTGACTCTCAAGACTATGTTACA  
ATAATAGAAAATTCCCAAGCCTGAAGACACAGTCTACA

(l) hBD-17

20 GGACTTGCAGCTTCATTTGGGCTGCCTAGCCATGAAGCTCCTTGCTGACTT  
TGACTGTGCTGCTCTTATCCCAGCTGACTCCAGGTGGCACCCAAAGATGCTG  
GAATCTTATGGCAAATGCCGTTACAGATGCTCCAAGAAGGAAAGAGTCTATGTT  
TACTGCATAAATAATAAAATGTGCTGCGTGAAGGCCAAGTACCAAGGCCAAAGAAA  
GGTGGTGGCCATT

25 (m)hBD-18

TTCCAAGGACCATGAAACTCCTGCTGCTGGCTTCCATGCTTGCTCCTAC  
CCCAAGTGATCCCAGCCTATAGTGGTAAAAAAATGCTGGAACAGATCAGGGC  
ACTGCAGGAAACAATGCAAAGATGGAGAAGCAGTGAAAGATACTGCAAAATC  
TTCGAGCTTGCATTCCATCCAATGAAGACCAACAGGCGAGTCCCTGCGACATC  
30 TCCCACACCCCTTGAGTGACTCAACACCAGGAATTATTGATGATATTTAACAGTAA  
GGTTCACGACAGACTACTTGAAGTAAGCAGCAAGAAAGATATGGTTGAAGAGT  
CTGAGGCGGGAAAGGGAACTGAGACCTCTTCCAAATGTTACCATAGCTCA

## (n) hBD-19

ACCATGAAGCTCCTTTCCATCTTGCCAGCCTCATGCTACAGTACCAAGGTGA  
ACACAGAATTATTGGCTTGAGACGCTGTTAATGGGTTGGGGAGATGCAGGG  
5 ATCACTGCAATGTGGATGAAAAAGAGATACAGAAATGCAAGATGAAAAAATGTTG  
TGTGGACCAAAAGTGGTAAATTGATTAAAAACTACCTACAATATGGAACACCA  
AATGTACTTAATGAAGACGTCCAAGAAATGCTAAAACCTGCCAAGAATTCTAGTG  
CTGTGATAACAAAGAAAACATATTTATCTGTTCTCCCCAAATCAAAGCACTAGC  
10 TTTTTGCTAATACCAACTTGTCACTCATTCAAATGCCACCCCTATGAACTCTGC  
CACCATCAGCACTATGACCCCAGGACAGATCACATACACTGCTACTTCTACCAAG  
AGTAACACCAAAGAAAGCAGAGATTCTGCCACTGCCCGCCACCACAGCACCA  
CCTCCACCAACATACTGCCAACACCATCACTGGAGCTAGAGGAAGCAGAAGAG  
CAG

## 15 (o) hBD-20

TAGAGTGTGGATGGATGGACACTGCCGGTTGTTGCAAAGATGGTGAAGACA  
GCATCATACTGCTGCCGAAATCGTAAACGGTGCTGTGTTCTAGTCGTTATTTAAC  
AATCCAACCAGTAACAATTATGGAATCCTGGCTGGACCACTCCTCAGATGTCC  
20 ACAACAGCTCCAAAATGAAGACAAATATAACTAATAGATAGAAA

20

## (p) hBD-22

AGCAAAGCTCATCTCTGCCGTGCTGCAGGGAACCCATTTCCTCCCTGCAGCT  
CAGCCACCTCCTCCTCTCAGGTCTGCCAGCCATGAAACTCTTACCTGTTCTG  
25 CCATCCTCTGGCCATAGAAGAACCAAGTGTATCAGGCCAACGCCACATCCTCG  
ATGCATGGGTAACAGTGGATTGTAGGGCCTCTGCAAAAAGAACGAACAGCC  
CTACCTCTATTGCAGAAATTGTCAGTCCTGCTGCCCTCAGTCCTACATGAGGATA  
AGCATTCTGGCAAAGAGGAAAATACCGACTGGTCTTATGAGAAGCAGTGGCCA  
AGACTACCT

30 (q) hBD-23

- 14 -

TGAATTCAAACGGTGCTGGAAGGGTCAAGGGGCCTGCCAAACTTACTGCACAAG  
GCAAGAAACTTACATGCACCTGTGCCCGGATGCGTCCCTGTGCTGTCTCCTAT  
GCATTGAAACCTCCACCGTCCCCAAGCATGAATATGAG

5 (r) hBD-24

CCTTCCAATCCATGTGAGCTTACCAAGGCATGTGCAGAAACGCCTGCAGAGAA  
TATGAAATCCAATACTTAACCTGCCAAATGATCAAAAGTGCTGCCTGAAACTTTC  
TGTGAAAATAACCAGTTCTAAAAATGTGAAGGAGGATTACGACTCTAACTCCAAC  
TTGTCAGTTACAAACAGTTCAAGCTACTCTCACATT

10

(s) hBD-25

CCAAAAATCTTGCTGGATCATAAAAGGACACTGCAGGAAAAACTGCAAACCTGGT  
GAACAGGTTAAAAGCCATGTAAAAATGGTGAATTGCTGCATTCCAAGCAACA  
CAGATTCT

15

(t) hBD-26

ATGGATGGATCAGAAGGTGCTATTATGGAAC TGCGAGATGCAGGAAATCATGCA  
AAGAAATTGAGAGGAAGAAAGAAAAATGTGGGGAAAAACATATTGCTGTGTCC  
CTAAAGAAAAGGATAAACTATCACACATTACGACCAAAAAGAGAGACAAGTGAGCT

20

ATATATC

(u) hBD-27

CAATCCTCCTGCCTGGCCTCCAAAGTGCTGGAATTAGGTGTGAGCCACTGC  
ACCTGGCCTATGCCTTTATTGCCTCCTGCCTACCTCCTGCTGTTGGAATGTGA  
25 AAGCAAGACTGGAGCTACCTTGGACTATGAAAAACAAGGACCTCACC

(v) hBD-28

GGGTCAAAATGTGTGAGTAACACCCCAGGATACTGCAGGACATGTTGCCACTGG  
GGGGAGACAGCATTGTCATGTGCAACGCTTCCAGAAAATGCTGCATCAGCTACT  
30 CCTTCCTGCCGAAGCCTGACCTACCAACAGCTATCGTAACCACTGGCAATCAAG  
GAGAAGAAAACACACAAAGGAAAGACAAGAACAAACGACCGTAACATCA

- 15 -

(w) hBD-29

TTTGAACCCCAAAATGTTGGAAGAATAATGTAGGACATTGCAGAACGACGATGTT  
TAGATACTGAAAGGTACATACTCTTGTAGGAACAAGCTATCATGCTGCATTCT  
ATAATATCACATGAATATACTCGACGACCAGCATTCTGTGATTCACCTAGAGG  
5 ATATAACATTGGATTATAGTGATGTGGACTCTTACTGGTCCCCAGTATCTATG  
TTGAATGATCTGATAACATTGACACAACTAAATTGGAGAAACCATGACACCTG  
AGACCAAACTCCTGAGACTACTATGCCACCATCTGAGGCCACTACTCCCAGAC  
TACTATGCCACCATCTGAGACTGCTACTCCGAGACTATGCCACCACCTCTCAG  
ACAGCTCTTACTCATAAT

10

(x) hBD-30

CTCAAAAAATGCTTCATAAAAGTAACAGGCTATTGCAGGAAGAAATGCAAG  
GTAGGAGAAAGATATGAAATAGGATGTCTAAGTGGAAATTATGTTGTGCT  
AATGATGAAGAAGAGAAAAACATGTGTCATTAAGAACGCCACATCAACATT  
15 CTGGTGAGAAGCTGAGTGTGCTGCAGGATTACATCATCTTACCCACCACATCA  
CCATTTCACAGTC

(y) hBD-31

ATGAAGTCCCTACTGTTACCCCTGCAGTTTATGCTCCTGGCCAATTGG  
20 TCTCAGGTAATTGGTATGTGAAAAGTGTCTAACGACGTTGGAATTGCAA  
GAAGAAGTGCAAACCTGAAGAGATGCATGTAAAGAATGGTGGCAATGTG  
CGGCAAACAAAGGGACTGCTGTGTCAGCTGACAGACGTGCTAATTATCC  
TGTTTCTGTGTCAGACAAAGACTACAAGAATTCAACAGTAACAGCAACA  
ACAGCAACACAACATTGATGATGACTACTGCTTCGATGTCTCGATGGCTC  
25 CTACCCCCGTTCTCCACTGGT

(z) hBD-32

ATTGAAACATGTTGGAATTTCGTGGCTCTGCCGTGACGAATGCCTGAAG  
AATGAAAGGGTCTATGTTCTGCGTGAGTGGTAAACTGTGCTGTTGAAGC  
30 CCAAGGACCAGCCACATTACACAGCATATAAAGAAT

- 16 -

Während durch die Analyse der entsprechenden kodierenden Nukleotidsequenzen die Gene der neuen Defensinpeptide hBD-5, hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12 und hBD-13, auf Chromosom 8 gefunden wurden, konnten die Gene der erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide

5 hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32 überraschenderweise Chromosom 20 zugeordnet werden.

Damit ist weiter Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die neuen Peptide hBD-5

10 bis hBD-32 bereitzustellen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß diese jeweils als ein gut zugängliches Arzneimittel mit biologisch und therapeutischer Aktivität eines natürlichen Stoffes verwenden werden können.

Die vorliegende Erfindung stellt des weiteren ein Herstellungsverfahren für die

15 erfindungsgemäßen Peptide sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Peptide als Arzneimittel für verschiedene therapeutische und diagnostische Indikationen bereit. Dazu können die Defensinpeptide als hochreine Stoffe oder - wenn für die bestimmte Verwendung ausreichend - innerhalb eines teilweise aufgereinigten Peptidgemisches oder als Gemisch mehrerer der 20 erfindungsgemäßen hochreinen Defensinpeptide verwandt werden.

Die erfindungsgemäßen Peptide können eingesetzt werden zur Behandlung von Erkrankungen, die bei bakteriellen Organbesiedlungen entstehen.

25 Die erfindungsgemäßen Peptide sind weiterhin einsetzbar zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere mit Beteiligung des Magen-Darm-Traktes, der Atemwege und des Urogenitalapparates.

Die erfindungsgemäßen Peptide können in einer weiteren Ausgestaltung der

30 Erfindung eingesetzt werden zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere mit Beteiligung des Intugementes und seiner Anhangsdrüsen.

- 17 -

Die erfindungsgemäßen Peptide können auch eingesetzt werden zur Behandlung von Systemerkrankungen bei Überproduktion oder Mangel der Defensinpeptide, insbesondere durch gegen die Defensinpeptide gebildete Antikörper oder zur Verwendung in der Substitutionstherapie.

5

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können die erfindungsgemäßen Peptide zur Behandlung von chronischen Erkrankungen, teils vergesellschaftet mit den bereits erwähnten Erkrankungen eingesetzt werden, indem diese in geeigneter Form für die Behandlung benutzt werden.

10

Die erfindungsgemäßen Peptide können weiterhin eingesetzt werden zur Behandlung von Erkrankungen im akuten Stadium.

15

Die erfindungsgemäßen Peptide können eingesetzt werden zur Behandlung der Störung der Fertilität, insbesondere bei Krankheiten der mit Oocyten verbundenen Spermienpenetrationsstörungen und Inidationsstörungen sowie Maturationsstörungen im männlichen Reproduktionsapparates, sowie als Kontrazeptivum.

20

Die erfindungsgemäßen Peptide können eingesetzt werden zur Diagnose der bereits erwähnten Erkrankungen, indem beispielsweise Antikörper gegen eines oder mehrere der erfindungsgemäßen Peptide oder seiner Derivate oder ihrer Fragmente hergestellt werden und die Blutkonzentration eines oder mehrerer der erfindungsgemäßen Peptide über immunologische Verfahren gemessen wird.

25

Die vorliegende Erfindung betrifft weiter verschiedene Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide oder ihrer Derivate dadurch gekennzeichnet, dass dieses über eine prokaryontische oder eine eukaryontische Expression hergestellt und chromatographisch gereinigt werden, sowie ein weiteres Verfahren zur Herstellung der Defensinpeptide ihrer Derivate, indem man sie aus menschlichem Blut über Chromatographie-

- 18 -

Verfahren in bekannter Weise isoliert, und schließlich ein Verfahren zur Herstellung der Defensinpeptide oder ihrer Derivate, indem man diese Defensinpeptide durch die üblichen Verfahren der Festphasen- und Flüssigphasen-Synthese aus den geschützten Aminosäuren, die in der 5 angegebenen Sequenz enthalten sind, herstellt, deblockiert und es mit den gängigen Chromatographie-Verfahren reinigt.

Die Defensinpeptide werden chemisch synthetisiert und als Arzneimittel zubereitet. Auch die gentechnologische Herstellung durch Verwendung übliche 10 Vektoren ist erarbeitet. Auf diesem Wege wird die neuen Defensinpeptide sowohl (1) in prokaryontischen als auch (2) in eukaryontischen Organismen hergestellt. Hierfür stehen verschiedene Expressionsvektoren routinemässig zur sekretorischen oder direkten cytoplasmatischen Expression zur Verfügung.

15 Die Arzneimittelzubereitungen enthalten eines oder mehrere der erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide oder ein physiologisch verträgliches Salz dieser Peptide. Die Form und Zusammensetzung der Arzneimittel, welche eines oder mehrere der neuen Defensinpeptide enthalten, richtet sich nach der Art der Verabreichung. Die Arzneimittel eines oder 20 mehrere der neuen Defensinpeptide enthaltend können parenteral, intranasal, oral und mittels Inhalation verabreicht werden. Vorzugsweise werden diese Arzneimittel enthaltend eines oder mehrere der neuene Defensinpeptide mit einem Injektionspräparat, entweder als Lösung oder als Lyophilisat zur Auflösung unmittelbar vor Gebrauch konfektioniert. Die 25 Arzneimittelzubereitungen können außerdem Hilfsstoffe enthalten, die abfülltechnisch bedingt sind, einen Beitrag zur Löslichkeit, Stabilität oder Sterilität des Arzneimittels leisten oder den Wirkungsgrad der Aufnahme in den Körper erhöhen.

30 Die zu verabreichende Tagesdosis für die erfindungsgemäßen Defensinpeptide hängt von der Indikation und der Anwendung bestimmter Derivate ab. Bei i.v./i.m. Injektion liegt sie im Bereich von 100 bis 1200 Einheiten ( $\mu$ g)/Tag, bei

täglicher subcutaner Injektion vorzugsweise bei 300 - 2400 Einheiten ( $\mu\text{g}$ )/Tag.

Die Bestimmung der biologischen Aktivität für die erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide basiert auf Messungen gegen international gebräuchliche Referenzpräparationen für antibiotische Substanzen.

Die erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide hBD-5, hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32, sind dadurch gekennzeichnet, dass sie sich besonders auch für die Langzeit-Therapie bei Infektionserkrankungen eignen, da sie über eine ausgezeichnete biologische Wirksamkeit verfügen und andererseits auch bei Dauerbehandlung keine Immunreaktion auslösen.

15

Aufgrund der biologischen Wirkung der erfindungsgemäßen Defensinpeptide ist gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Präparate weiter als Mittel zur Therapie von infektiösen Erkrankungen vieler Epithelorgane anwendbar sind.

20 Zur Bestimmung der Aktivität wurden beispielhaft die Peptide hBD10, hBD17 und hBD19 auf ihre antimikrobielle Wirkung hin getestet. Im Radial-Diffusions-Assay konnten die in Tabelle 1 angegebenen Aktivitäten der Peptide gegen verschiedene Bakterienstämme gemessen werden. Dabei bedeutet (+) die Bildung eines Hemmhofes und (-) keine Bildung eines Hemmhofs. Tabelle 1

	hBD10	hBD17	hBD19
Escherichia coli	(+)	(+)	(+)
Staphylococcus carnosus	(+)	(+)	(+)
Saccharomyces cerevisiae	(+)	(+)	(-)

25 Für eine genauere Bestimmung der antibiotischen Aktivität wurde die minimale inhibitorische Konzentration (MIC) der o.g. Defensine nach Standardmethoden bestimmt. Die Befunde sind in Tabelle 2 angegeben, wobei die MIC-Werte Konzentrationen in [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] entsprechen (nd = nicht gemessen). Tabelle 2

	hBD10	hBD17	hBD19
Escherichia coli	nd	nd	nd
Staphylococcus carnosus	<50	<25	<25
Saccharomyces cerevisiae	nd	nd	nd

Weiterhin wurden Strukturanalysen mit hBD16 durchgeführt. Abbildung 1 zeigt die in Lösung gefundene NMR-Struktur von hBD16.

- 5 Die räumliche Lage der Cysteine Cys 6, 15, 29 und 35 zeigt, dass die Verbrückung dieser Positionen nicht zwingend eine Strukturveränderung bedeuten muss, die zu einer Verminderung der Aktivität führt. Dieses konnte anhand des Vergleichs zweier Verbrückungsmuster gezeigt werden (Figur 2).

Patentansprüche

## 5 1. Peptide mit der Aminosäuresequenz

 $Z_N-C-X_m-X_1-X-C-X_2-X_n-C-X-X-X_3-X_o-C-X_p-C-C-Z_C$ 

wobei  $Z_N$  ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren ,  
 $Z_C$  ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,

10  $X$  = eine beliebige Aminosäure $X_m$  = 3-6 beliebige Aminosäuren $X_n$  = 2-3 Aminosäuren $X_o$  = 5-9 Aminosäuren $X_p$  = 4-6 Aminosäuren15  $X_1$ = G, A oder P $X_2$ = R, K, W, Q oder A ist $X_3$ = E oder H ist.

## 2. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

20 (aa) hBD-5

 $Z_{N2}-CRVRGGRCAVLSCLPKEEQIGKCSTRGRKCC-Z_{C2}$ 

$Z_{N2}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,  
insbesondere den Peptidrest IINTLQKYY und seine N-terminal verkürzten  
Fragmente und  $Z_{C2}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30

25 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RRKK und seine C-terminal  
verkürzten Fragmente, bedeutet bedeutet.

## 3. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## (bb) hBD-6

 $Z_{N3}$ -CGYGTARCRKKCRSQEYRIGRCPTYACC- $Z_{C3}$ 

5  $Z_{N3}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFELDRI und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C3}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LRKWDESLLNRTKP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

## 4. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## 10 (cc) hBD-7

 $Z_{N4}$ -CRRSEGFCQEYCNYMETQVGYCSKKKDACC- $Z_{C4}$ 

15  $Z_{N4}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKVVD und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C4}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LH, bedeutet.

## 5. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## (dd)hBD-8

 $Z_{N5}$ -CKLGRGKCRKECLENEKPDGNCRNLNFLCC- $Z_{C5}$ 

20  $Z_{N5}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFAVCES und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C5}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RQRI und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

25

## 6. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## (ee) hBD-10

 $Z_{N7}$ -CHMQQQGICRLFFCHSGEKRGICSDPWNRCC- $Z_{C7}$ 

30  $Z_{N7}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest NTI und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C7}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VSNTDEEGKEKPEMD und seine C-

terminal verkürzten Fragmenten, bedeutet.

7. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(ff) hBD-11

5  $Z_{N8}$ -CERPNGSCRDFCLETEIHVGRCLNSRPCC- $Z_{C8}$

$Z_{N8}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GKFKEI und seine N-terminal verkürzten Fragmenten und  $Z_{C8}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LPLGHQPRIEST und seine C-terminal verkürzten Fragmenten, bedeutet.

10

8. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(gg)hBD-12

$Z_{N9}$ -CNKLKGTCNNCGKNEELIALCQKSLKCC- $Z_{C9}$

15  $Z_{N9}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest NAFFDEK und seine N-terminal verkürzten Fragmenten und  $Z_{C9}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RTIQP und seine C-terminal verkürzten Fragmenten, bedeutet.

20

9. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(hh)hBD-13

$Z_{N10}$ -CLNLSGVCRDVCKVVEDQIGACRRRMKCC- $Z_{C10}$

25  $Z_{N10}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest DLGPVEGH und seine N-terminal verkürzten Fragmenten und  $Z_{C10}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RTWWIL und seine C-terminal verkürzten Fragmenten, bedeutet.

30 10. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(ii) hBD-14

$Z_{N11}$ -CWGKSGRCRTTCKESEVYYILCKTEAKCC- $Z_{C11}$

Z<sub>N11</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EVMK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z<sub>C11</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VDPKYVPVKPKL und seine C-terminal verkürzten Fragmente bedeutet.

5 11. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(jj)hBD-15

Z<sub>N12</sub>-CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC-Z<sub>C12</sub>

10 Z<sub>N12</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RIET und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z<sub>C12</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKPKDQPHLPQHIKN und seine C-terminal verkürzten Fragmente bedeutet.

15

12. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(kk)hBD-16

Z<sub>N13</sub>-CWNNYYQGHCRKICRVNEVPEALCENGRYCC-Z<sub>C13</sub>

20 Z<sub>N13</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest TEQLKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z<sub>C13</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LNIKELEA und seine C-terminal verkürzten Fragmente bedeutet.

25 13. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(ll) hBD-17

Z<sub>N14</sub>-CWNLYGKCRYRCSKKERVYVYCINNKMCC-Z<sub>C14</sub>

30 Z<sub>N14</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest TPGGTQR und seine N-terminal verkürzten Fragmente und Z<sub>C14</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VKPKYQPKERWWPF und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

14. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(mm)hBD-18

$Z_{N15}$ -CWNRSGHCRKQCKDGEAVKDTCKNLRACC- $Z_{C15}$

5  $Z_{N15}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest PAYSGEKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C15}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IPSNEDHRRV und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

10

15. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(nn)hBD-19

$Z_{N16}$ -CLMGLGRCRDHCNVDEKEIQKCKMKKCC- $Z_{C16}$

15  $Z_{N16}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FIGLRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C16}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VGPKVVKLIK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

20 16. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(oo)hBD-20

$Z_{N17}$ -CWMDGHCRLLCKDGEDSIIRCRNRKRCC- $Z_{C17}$

25  $Z_{N17}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VE und  $Z_{C17}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPSR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

17. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(pp)hBD-22

30  $Z_{N19}$ -CMGNSGICRASCKNEQPYLYCRNCQSCC- $Z_{C19}$

$Z_{N19}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest HILR und seine N-terminal verkürzten Fragmente,

bedeutet und  $Z_{C19}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LQSYMR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

5    18. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(qq)hBD-23

$Z_{N20}$ -CWKGQQGACQTYCTRQETYMHLCPDASLCC- $Z_{C20}$

10     $Z_{N20}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFKR und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C20}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LSYALK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

15    19. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(rr)hBD-24

$Z_{N21}$ -CELYQGMCRNACREYEIQYLTCPNDQKCC- $Z_{C21}$

20     $Z_{N21}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest PWNP und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C21}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKLSVK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

25    20. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(ss)hBD-25

$Z_{N22}$ -CWIIKGHCRKNCKPGEQVKKPCKNGDYCC- $Z_{C22}$

30     $Z_{N22}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QKS und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C22}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IPSNTDS und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

21. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## (tt)hBD-26

 $Z_{N23}\text{-CYYGTGRCRKSCKEIERKKEKGKHICC-Z}_{C23}$ 

5  $Z_{N23}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GWIRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C23}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPKEKDK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

## 22. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## 10 (uu)hBD-27

 $Z_{N24}\text{-CLGLPKCWNYRCEPLHLAYAFYCLLPTSCC-Z}_{C24}$ 

15  $Z_{N24}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QSS und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C24}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LE, bedeutet.

## 23. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## (vv)hBD-28

 $Z_{N25}\text{-CVSNTPGYCRTCCHWGETALFMCNASRKCC-Z}_{C25}$ 

20  $Z_{N25}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GSK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C25}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISYSFLPK, bedeutet.

## 25 24. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## (ww)hBD-29

 $Z_{N26}\text{-CWKNNGHRRCLDTERYILLCRNKLSCC-Z}_{C26}$ 

30  $Z_{N26}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FEPQK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C26}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISIISHEY, bedeutet.

- 28 -

25. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(xx)hBD-30

$Z_{N27}$ -CFNKVTGYCRKKCKVGERYEIGCLSGKLCC- $Z_{C27}$

$Z_{N27}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,

5 insbesondere den Peptidrest LKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C27}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ANDEEEK, bedeutet.

26. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

10 (yy)hBD-31

$Z_{N28}$ -CLNDVGICKKKCKPEEMHVKNNGWAMCGKQRDCC- $Z_{C28}$

$Z_{N28}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest WYVKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C28}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30

15 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPADR, bedeutet.

27. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(zz) hBD-32

$Z_{N29}$ -CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC- $Z_{C29}$

20  $Z_{N29}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IET und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C29}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LK, bedeutet.

25 28. Peptide nach einem der Ansprüche 1 bis 27, wobei die Peptide die zyklischen, amidierten, acetylierten, sulfatierten, phosphorylierten, glycosylierten, und oxydierten Derivate sowie Peptidfragmente, die aus den oben beschriebenen Aminosäuresequenzen abgeleitet werden und eine ähnliche biologische Aktivität aufweisen, sind.

30

29. Verfahren zur Herstellung der Defensinpeptide oder ihrer Derivate und Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch

gekennzeichnet, dass diese über eine prokaryontische oder eine eukaryontische Expression hergestellt und gereinigt werden.

30. Verfahren nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass man die  
5 Peptide aus menschlichem Blut über an sich bekannte übliche Chromatographie-Verfahren in bekannter Weise isoliert.

31. Verfahren nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass man die  
Defensinpeptide oder ihre Derivate durch die üblichen Verfahren der  
10 chemischen Festphasen- und Flüssigphasen-Peptidsynthese aus den geschützten Aminosäuren, die in den angegebenen Sequenzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 enthalten sind, herstellt, deblockiert und es mittels an sich bekannter Verfahren reinigt.

15 32. Arzneimittel, enthaltend eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 als aktiven Wirkstoff neben üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen.

20 33. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Erkrankungen, die bei bakteriellen Organbesiedlungen entstehen.

25 34. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere mit Beteiligung des Magen-Darm-Traktes, der Atemwege und des Urogenitalapparates.

30 35. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere

mit Beteiligung des Intugementes und seiner Anhangsdrüsen.

36. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Systemerkrankungen bei Überproduktion oder Mangel der Defensinpeptide, insbesondere durch gegen die Defensinpeptide gebildete Antikörper oder zur Verwendung der Defensinpeptide nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Substitutionstherapie.
- 10 37. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von chronischen Erkrankungen, teils vergesellschaftet mit Erkrankungen gemäß Ansprüchen 33 bis 36, indem es in geeigneter Form für die Behandlung benutzt wird.
- 15 38. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von akuten Erkrankungen gemäß Ansprüchen 33 bis 37, indem es in geeigneter Form für die Behandlung in der Intensivpflege dieser Erkrankungen benutzt wird.
- 20 39. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung der Störung der Fertilität, insbesondere bei Krankheiten der mit Oocyten verbundenen Spermienpenetrationsstörungen und Inidationsstörungen sowie Maturationsstörungen im männlichen Reproduktionsapparates, sowie als Kontrazeptivum.
- 25 40. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Diagnose von Erkrankungen, insbesondere nach den Ansprüchen 33 bis 39, indem spezifische Antikörper gegen eines oder mehrerer der Defensinpeptide

- 31 -

nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 oder seiner Derivate oder seiner Fragmente hergestellt werden und die Blutkonzentration eines oder mehrerer der Defensinpeptide nach einem der Ansprüche 1 bis 28 über immunologische Verfahren gemessen wird.

5

41. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 in verschiedenen galenischen Applikationsformen, insbesondere der lyophilisierten, mit Mannit aufgenommenen Form in sterilen Ampullen zur Auflösung in physiologischer Kochsalzlösung und/oder Infusionslösungen zur wiederholten Einzelinjektion und/oder Dauerinfusion in Mengen von 300 Mikrogramm bis 300 Milligramm eines oder mehrerer der Defensinpeptide nach Anspruch 1 pro Therapie-Einheit.

10

15

42. Verwendung der von den Defensinpeptiden nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 abgeleiteten Gensonden und Genen zur lokalen und systemischen Gentherapie der Indikationen gemäß einem der Ansprüche 33 bis 39 in epithelialen Geweben und Organen.

20

43. Nukleinsäuresequenz codierend für eines oder mehrere der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28

44. Nukleinsäure mit der Sequenz

25

ATGAGGATCCATTATCTTCTGTTGCTTGCTCTCCTGTTGGTGCCTGTTCCAG  
GTCATGGAGGAATCATAAACACATTACAGAAATATTATTGCAGAGTCAGAGGCGGCC  
GGTGTGCTGTGCTCAGCTGCCTCAAAGGAGGAACAGATCGGCAAGTGCTCGACG  
CGTGGCCGAAAATGCTGCCGAAGAAAGAAA  
kodierend für das Defensinpeptid hBD-5.

30

45. Nukleinsäure mit der Sequenz

- 32 -

CGAATTGAAATTGGACAGAATATGTGGTTATGGGACTGCCGTTGCCGGAAGAAATG  
TCGCAGCCAAGAACATCAGAATTGGAAGATGTCCAACACACCTATGCATGCTGTTGAG  
AAAATGGGATGAGAGCTTACTGAATCGTACAAAACCC

kodierend für das Defensinpeptid hBD-6.

5

46. Nukleinsäure mit der Sequenz

ATTTAAAAGTTGTTGACTGCAGGAGAAGTGAAGGCTTCTGCCAAGAACATCTGTAATT  
ATATGGAAACACAAGTAGGCTACTGCTCTAAAAAGAAAGACGCCTGCTGTTACATT  
AAAACGTGATGTTGC

10 kodierend für das Defensinpeptid hBD-7.

47. Nukleinsäure mit der Sequenz

TTTGCTGTCTGTGAGTCGTGCAAGCTTGGTCGGGAAAATGCAGGAAGGAGTGCTT  
GGAGAACATGAGAACGCCCAGGAAATTGCAGGCTGAACCTTCTGCTGCAGACAGA

15 GGATC

kodierend für das Defensinpeptid hBD-8.

48. Nukleinsäure mit der Sequenz

AAATACCATCTGCCGTATGCAGCAAGGGATCTGCAGACTTTTCTGCCATTCTGGT  
20 GAGAAAAAGCGTGACATTGCTCTGATCCCTGGAATAGGTGTTGCGTATCAAATACA  
GATGAAGAAGGAAAAGAGAACCCAGAGATGGATGGCAGATCTGGATCTAAAATAT  
AAGCTCCC

kodierend für das Defensinpeptid hBD-10.

25 49. Nukleinsäure mit der Sequenz

AGGGGAGCGGGCTACTCACCTCCAGCCTTGTCACTCCAGGGCAAATTCAAGGAG  
ATCTGTGAACGTCCAAATGGCTCCTGTCGGACTTTGCCTCGAAACAGAAATCCAT  
GTTGGGAGATGTTAAATAGCCGACCCCTGCTGCCTGCCTCTGGGCATCAACCAAGA  
ATTGAGAGCACTACACCCAAAAAGGAC

30 kodierend für das Defensinpeptid hBD-11.

50. Nukleinsäure mit der Sequenz

- 33 -

CTCAAGACCCACCCCAGTCATGAGGACTTCCCTTTCTCTTGCCGTGCTCTCTT  
CTGACCCCAGCCAAGAACATGCATTGGATGAGAAATGCAACAAACTAAAGGGACA  
TGCAAGAACAAATTGCCGGAAAAATGAAGAACCTATTGCTCTGCCAGAAGTCTG  
AAATGCTGTCGGACCATCCAGCCATGTGGGAGCATTAGAT

5 kodierend für das Defensinpeptid hBD-12.

51. Nukleinsäure mit der Sequenz

GTGATTGGGTCTGTGGAAAGGTCAATTGCTCAATTGCTGGTGTGAGAAGAG  
ATGTCTGCAAAGTAGTAGAACATCAAATTGGTGCCTGCCGAAGAAGGATGAAGTGT  
10 GTAGAACATGGTGGATTAAATGCCAATTCAACACCACTTATCATGTCAGATTATCA  
AGAACCCCTAACATAAGTTGAAA

kodierend für das Defensinpeptid hBD-13.

52. Nukleinsäure mit der Sequenz

15 GAAGTCATGAAATGTTGGGGCAAGTCAGGCAGGTGCAGAACACATGTAAGAAAG  
TGAAGTATACTATATATTATGCAAAACTGAGGCTAAGTGCTGTGGATCCCAAGTAT  
GTACCTGTAAAACAAAATTAACAGACACAAATACAAGCCTGGAATCAACTTCTGCA  
GTCTGACACCTCTTCAACCTTGAGTCTAACATCATGGGATCCTGCAGTTCTAT  
kodierend für das Defensinpeptid hBD-14.

20

53. Nukleinsäure mit der Sequenz

GCAGGATTGAAACATGTTGGAATTTCGTGGCTCCTGCCGTGACGAATGCCTGAAGA  
ATGAAAGGGTCTATGTTCTGCGTGAGTGGTAAACTGTGCTGTTGAAGCCCAAGG  
ACCAGCCACATTACACAGCATATAAGAAAT

25 kodierend für das Defensinpeptid hBD-15.

54. Nukleinsäure mit der Sequenz

TGAGGAAGGTAGCATAGTGTGCAGTCCTGGACCAAAAGCTTGGCTGCACCTCTT  
CTGGAAAGCTGCCATGGGTCTTCATGATCATTGCAATTCTGCTGTTCCAGAAACC  
30 CACAGTAACCGAACAACTTAAGAACATGCTGGAATAACTATGTACAAGGACATTGCAG  
GAAAATCTGCAGAGTAAATGAAGTGCCTGAGGCACATGTGAAAATGGGAGATACTG  
TTGCCTCAATATCAAGGAACTGGAAGCATGTAAAAAAATTACAAAGCCACCTCGTCC

- 34 -

AAAGCCAGCAACACTTGCAGTCAAGACTATGTTACAATAATAGAAAATTTC  
CCAAGCCTGAAGACACAGTCTACA  
kodierend für das Defensinpeptid hBD-16.

5 55. Nukleinsäure mit der Sequenz

GGACTTGCAGCTTCATTTGGGCTGCCTAGCCATGAAGCTCCTTTGCTGACTTG  
CTGTGCTGCTGCTCTTATCCCAGCTGACTCCAGGTGGCACCCAAAGATGCTGGAATC  
TTTATGGCAAATGCCGTTACAGATGCTCCAAGAAGGAAAGAGTCTATGTTACTGCA  
TAAATAATAAAATGTGCTGCGTGAAGCCCAAGTACCAGCCAAAAGAAAGGTGGTGGC

10 CATT

kodierend für das Defensinpeptid hBD-17.

56. Nukleinsäure mit der Sequenz

TTCCCAAGGACCATGAAACTCCTGCTGGCTCTCCTATGCTTGTGCTCCTACCCC  
15 AAGTGATCCCAGCCTATAGTGGTAAAAAAATGCTGGAACAGATCAGGGCACTGCA  
GGAAACAATGCAAAGATGGAGAACAGTGAAGATACTGCAAAATCTCGAGCTT  
GCTGCATTCCATCCAATGAAGACCACAGGGCAGTCCCTGCGACATCTCCCACACCCT  
TGAGTGACTCAACACCAGGAATTATTGATGATATTTAACAGTAAGGTTACGACAG  
ACTACTTGAAGTAAGCAGCAAGAAAGATATGGTGAAGAGTCTGAGGCGGGAAAGG  
20 GGAAC TGAGACCTCTTCCAAATGTTACCATAGCTCA  
kodierend für das Defensinpeptid hBD-18.

57. Nukleinsäure mit der Sequenz

ACCATGAAGCTCTTTCTATCTTGCCAGCCTATGCTACAGTACCCAGGTGAACA  
25 CAGAATTATTGGCTTGAGACGCTGTTAATGGGTTGGGAGATGCAGGGATCACT  
GCAATGTGGATGAAAAGAGATACTGAAATGCAAGATGAAAAATGTTGTGGAC  
CAAAAGTGGTTAAATTGATTAAAACCTACAATATGGAACACCAAATGTACTAA  
TGAAGACGTCCAAGAAATGCTAAAACCTGCCAGAATTCTAGTGTGATAACAAAG  
AAAACATATTTATCTGTTCTCCCCAAATCAAAGCACTAGCTTTTGCTAATACCA  
30 ACTTTGTCATCATTCCAAATGCCACCCCTATGAACTCTGCCACCATCAGCACTATGAC  
CCCAGGACAGATCACATACTGCTACTTCTACCAAGAGTAACACCAAAGAAAGCAG

- 35 -

AGATTCTGCCACTGCCTGCCACCACCAAGCACCACCTCCACCAAACATACTGCCAAC  
ACCATCACTGGAGCTAGAGGAAGCAGAAGAGCAG  
kodierend für das Defensinpeptid hBD-19.

5 58. Nukleinsäure mit der Sequenz

TAGAGTGTGGATGGATGGACACTGCCGGTTGTTGCAAAGATGGTGAAGACAGC  
ATCATACTGCCGAAATCGTAAACGGTGCTGTTCCTAGTCGTTATTAACAATCC  
AACCAGTAACAATTATGGAATCCTGGCTGGACCACTCCTCAGATGTCCACAAACAG  
CTCCAAAAATGAAGACAAATATAACTAATAGATAGAAA

10 kodierend für das Defensinpeptid hBD-20.

59. Nukleinsäure mit der Sequenz

AGCAAAGCTCATCTCTGCCGTGCTGCAGGGAACCCATTTCCTTCCCCTGCAGCTCA  
GCCACCTCCTCCTCTCAGGTCTGCCAGCCATGAAACTTCTTACCTGTTCTGCCAT  
15 CCTTCTGCCATAGAAGAACCAAGTGATATCAGGCAAACGCCACATCCTCGATGCAT  
GGGTAAAGTGGATTGTAGGGCCTTGCACAAAGAACGAAACAGCCCTACCTCTA  
TTGCAGAAATTGTCAGTCCTGCTGCCCTCAGTCCTACATGAGGATAAGCATTCTGG  
CAAAGAGGAAAATACCGACTGGTCTTATGAGAAGCAGTGGCCAAGACTACCT

kodierend für das Defensinpeptid hBD-22.

20

60. Nukleinsäure mit der Sequenz

TGAATTCAAACGGTGCTGGAAGGGTCAAGGGGCCTGCCAAACTTACTGCACAAGGC  
AAGAAACTTACATGCACCTGTGCCCGATGCGTCCCTGTGCTCTCCTATGCAT  
TGAAACCTCCACCGTCCCCAAGCATGAATATGAG

25 kodierend für das Defensinpeptid hBD-23.

61. Nukleinsäure mit der Sequenz

CCTTGGAAATCCATGTGAGCTTACCAAGGCATGTGCAGAAACGCCTGCAGAGAATAT  
GAAATCCAATCTAACCTGCCAAATGATCAAAGTGCTGCCTGAAACTTCTGTGA  
30 AAATAACCAGTTCTAAAATGTGAAGGAGGATTACGACTCTAACTCCAACCTGTCAGT  
TACAAACAGTTCAAGCTACTCTCACATT

kodierend für das Defensinpeptid hBD-24.

## 62. Nukleinsäure mit der Sequenz

CCAAAAATCTGCTGGATCATAAAAGGACACTGCAGGAAAATGCAAACCTGGTGA  
ACAGGGTTAAAAGCCATGTAAAAATGGTGACTATTGCTGCATTCCAAGCAACACAGA

5 TTCT

kodierend für das Defensinpeptid hBD-25.

## 63. Nukleinsäure mit der Sequenz

ATGGATGGATCAGAAGGTGCTATTATGGAACTGGCAGATGCAGGAAATCATGCAA  
10 GAAATTGAGAGGAAGAAGAAAAATGTGGGGAAAAACATATTGCTGTGTCCCTAAA  
GAAAAGGATAAACTATCACACATTACGACCAAAAGAGACAAGTGAGCTATATC  
kodierend für das Defensinpeptid hBD-26.

## 64. Nukleinsäure mit der Sequenz

15 CAATCCTCCTGCCTTGGCCTCCAAAGTGCTGGAATTAGGTGTGAGCCACTGCAC  
CTGGCCTATGCCCTTATTGCCTCCTGCCTACCTCCTGCTGTTGGAATGTGAAAGCA  
AGACTGGAGCTTACCTGGACTATGAAAAACAAGGACCTCACC  
kodierend für das Defensinpeptid hBD-27.

## 20 65. Nukleinsäure mit der Sequenz

GGGTCAAAATGTGTGAGTAACACCCCCAGGATACTGCAGGACATGTTGCCACTGGGG  
GGAGACAGCATTGTTATGTGCAACGCTTCCAGAAAATGCTGCATCAGCTACTCCTT  
CCTGCCGAAGCCTGACCTACCACAGCTATCGGTAACTGGCAATCAAGGAGAA  
GAAACACACAAAGGAAAGACAAGAACAAACGACCGTAACATCA

25 kodierend für das Defensinpeptid hBD-28.

## 66. Nukleinsäure mit der Sequenz

30 TTTGAACCCC AAAATGTTGGAAGAATAATGTAGGACATTGCAGAAGACGATGTTA  
GATACTGAAAGGTACATACTCTTGTAGGAACAAAGCTATCATGCTGCATTTCTATAA  
TATCACATGAATATACTCGACGACCAGCATTCTGTGATTCACCTAGAGGATATAAC  
ATTGGATTATAGTGATGTGGACTCTTTACTGGTCCCCAGTATCTATGTTGAATGAT  
CTGATAACATTGACACAACTAAATTGGAGAAACCATGACACCTGAGACCAAACTC

- 37 -

CTGAGACTACTATGCCACCACATCTGAGGCCACTACTCCCGAGACTACTATGCCACCAC  
CTGAGACTGCTACTTCCGAGACTATGCCACCACCTTCTCAGACAGCTCTTACTCATAA

T

kodierend für das Defensinpeptid hBD-29.

5

67. Nukleinsäure mit der Sequenz

CTCAAAAAATGCTTCATAAAAGTAACAGGGCTATTGCAGGAAGAAATGCAAGGTAGGA  
GAAAGATATGAAATAGGATGTCTAAGTGGAAATTATGTTGTGCTAATGATGAAGAA  
GAGAAAAAAACATGTGTCACTTAAGAACGCCACATCAACATTCTGGTGAGAAGCTGAGT

10

GTGCTGCAGGATTACATCATCTTACCCACCACCACTTTCACAGTC

kodierend für das Defensinpeptid hBD-30.

68. Nukleinsäure mit der Sequenz

ATGAAGTCCCTACTGTTACCCCTTGCAGTTTATGCTCCTGGCCAATTGGTCTCAG  
15 GTAATTGGTATGTGAAAAAGTGTCTAACGACGTTGGAATTGCAAGAAGAAGTGCA  
AACCTGAAGAGATGCATGTAAAGAAATGGTGGCAATGTGCGGCAAACAAAGGGAC  
TGCTGTGTTCCAGCTGACAGACGTGCTAATTATCCTGTTCTGTGTCAGACAAAGA  
CTACAAGAATTCAACAGTAACAGCAACACAGCAACAACAACTTGATGATGACTAC  
TGCTTCGATGTCTCGATGGCTCCTACCCCCGTTCTCCCACGGT

20

kodierend für das Defensinpeptid hBD-31.

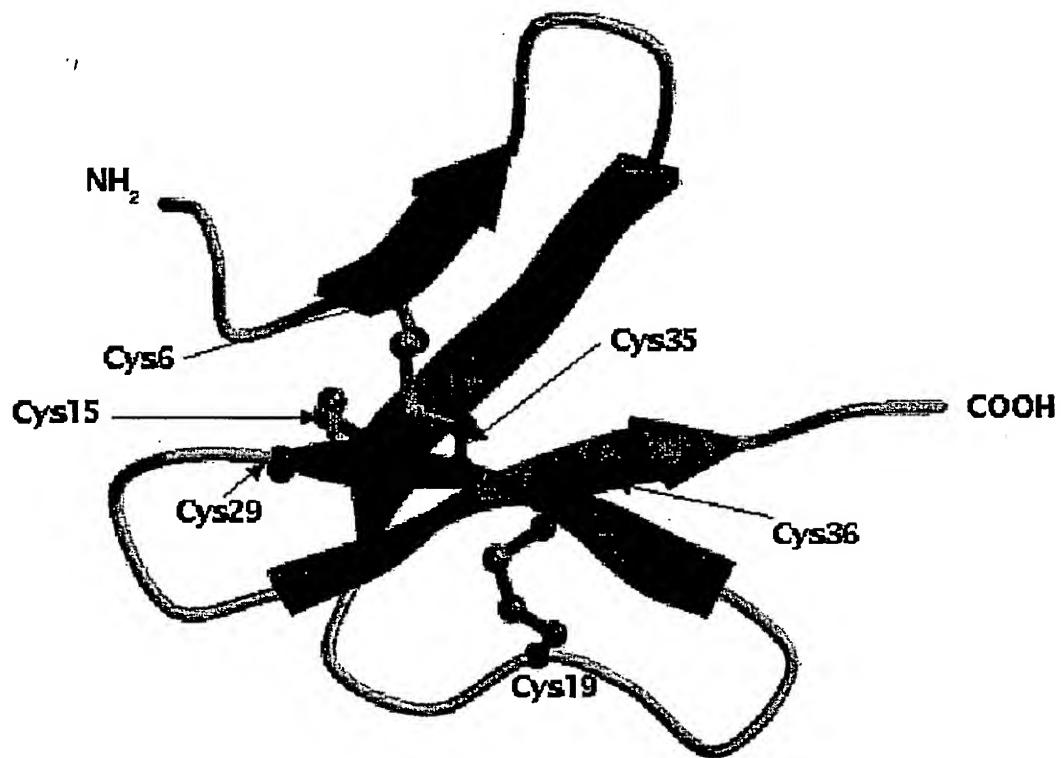
69. Nukleinsäure mit der Sequenz

ATTGAAACATGTTGGAATTTCGTGGCTCCTGCCGTGACGAATGCCTGAAGAATGAA  
AGGGTCTATGTTCTCGGTGAGTGGTAAACTGTGCTGTTGAAGCCCAAGGACCAG  
25 CCACATTACACAGCATATAAAGAAT

kodierend für das Defensinpeptid hBD-32.

- 1 / 2 -

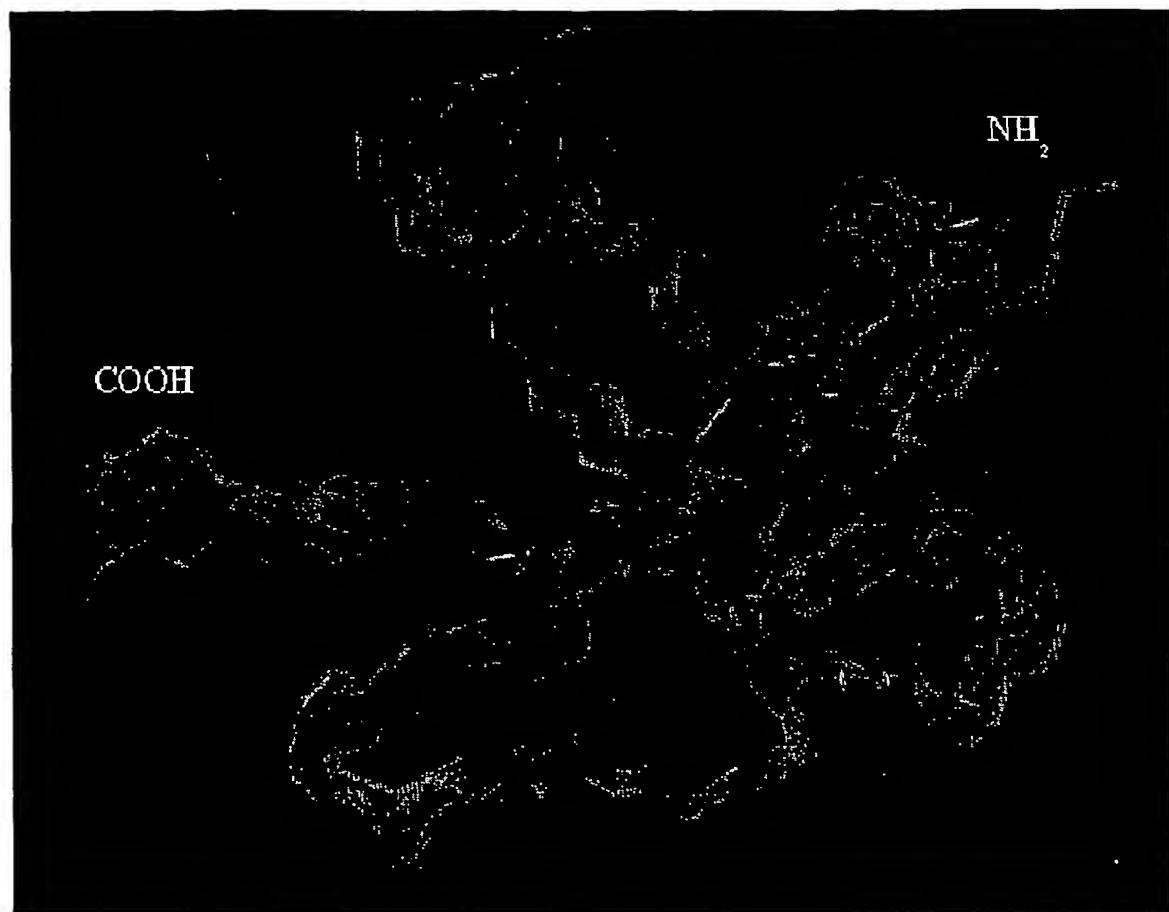
hBD16-norm



---

Figur 1

- 2 / 2 -



HBD-16:

hBD-16: green

with S-S-bonds between residues: 6-35, 15-29, 19-36

hBD-16: red

with S-S-bonds between residues: 6-15, 29-35, 19-36

Figur 2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**